



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>013/066</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

## **S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie**

---

Eine Leitlinie der

Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

in Zusammenarbeit mit der

Sklerodermie Selbsthilfe e.V.

---

### **Leitlinienkoordination und schriffführende Autoren:**

Prof. Dr. Alexander Kreuter, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,  
HELIOS St. Elisabeth Hospital Oberhausen

Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,  
Uniklinik Köln

### **Autorengremium:**

Prof. Dr. Thomas Krieg, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie,  
Uniklinik Köln

Prof. Dr. Margitta Worm, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,  
Charité Universitätsmedizin, Berlin

Prof. Dr. Jörg Wenzel, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,  
Universität Bonn

Dr. Pia Moinzadeh, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik  
Köln

Prof. Dr. Annegret Kuhn, Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien (IZKS),  
Universitätsmedizin Mainz

Ao Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Aberer, Universitätsklinik für Dermatologie und  
Venerologie, Medizinische Universität Graz

Prof. Dr. Karin Scharffetter-Kochanek, Klinik für Dermatologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. Gerd Horneff, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios Klinik St. Augustin

Emma Reil, Sklerodermie Selbsthilfe e.V. Heilbronn

Priv.-Doz. Dr. Tobias Weberschock, Msc(Epi), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt und Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt

**Korrespondenzanschrift:**

Prof. Dr. Alexander Kreuter, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, HELIOS St. Elisabeth Hospital Oberhausen

Josefstr. 3; 46045 Oberhausen; Tel.: 0208 8508 8002; Fax: 0208 8508 8030

email: a.kreuter@derma.de

**Erstellungsdatum:** 21.11.2008 (S1 Leitlinie)

**Letzte Überarbeitung:** 25.10.2014 (S2k Leitlinie)

**Nächste Überprüfung geplant:** 07/2019

**ICD 10:** L94.0

**Schlüsselwörter:** zirkumskripte Sklerodermie, Morphea, Scleroderma circumscripta, lokalisierte Sklerodermie, Sclerodermie en coup de sabre

**Beiträge der einzelnen Experten zur Leitlinie**

<b>Definition, Epidemiologie, Klassifikation:</b>	Hunzelmann
<b>Pathogenese:</b>	Krieg
<b>Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen:</b>	Kreuter
<b>Laborparameter:</b>	Worm
<b>Histologie:</b>	Wenzel
<b>Diagnostik und klinische Scores:</b>	Moinzadeh
<b>Differentialdiagnose:</b>	Kuhn
<b>Besonderheiten im Kindesalter:</b>	Aberer / Horneff / Reil
<b>Phototherapie:</b>	Scharffetter-Kochanek
<b>Therapie:</b>	Kreuter
<b>Leitlinienmoderation und Methode:</b>	Weberschock

## Inhaltsverzeichnis

<b>Definition</b> .....	<b>5</b>
<b>Epidemiologie und Klassifikation</b> .....	<b>5</b>
Limitierte Form.....	6
Generalisierte Form.....	6
Lineare Form.....	7
Tiefe Form.....	8
Gemischte Form.....	8
<b>Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen</b> .....	<b>10</b>
<b>Pathogenese</b> .....	<b>11</b>
<b>Laborparameter</b> .....	<b>13</b>
Häufige serologische Auffälligkeiten.....	13
Serologische Verlaufsparemeter.....	14
<b>Histologie</b> .....	<b>15</b>
Material und Fixation.....	15
Histologie der zirkumskripten Sklerodermie.....	15
Histologie der eosinophilen Faszitiis.....	16
<b>Klinische Scores und apparative Diagnostik</b> .....	<b>17</b>
Radiologische Untersuchungstechniken.....	17
Klinische Haut-Scores.....	17
Apparative Techniken zur Verlaufsbeurteilung der Hautbeteiligung.....	18
Computerized Skin Score.....	19
20-MHz-Sonographie.....	19
Cutometer.....	20
Durometer.....	20
Thermographie.....	21
Laser-Doppler-Messungen.....	21
<b>Differentialdiagnose</b> .....	<b>23</b>
<b>Besonderheiten im Kindesalter</b> .....	<b>25</b>
Besonderheiten in Serologie und Diagnostik im Kindesalter.....	26
Besonderheiten in der Therapie im Kindesalter.....	27
<b>Therapie der zirkumskripten Sklerodermie</b> .....	<b>28</b>
<b>Topische Therapie</b> .....	<b>28</b>
Topische / intraläsional-applizierte Glukokortikosteroide.....	28
Topisches Calcipotriol.....	29
Topische Calcineurin-Inhibitoren.....	29
Imiquimod.....	29
Intraläsionales Interferon- $\gamma$ .....	30
<b>Phototherapie</b> .....	<b>30</b>
PUVA Phototherapie.....	31
Breitband UVA Phototherapie.....	32
UVA1 Phototherapie.....	32

<b>Systemische Therapie</b> .....	<b>33</b>
Systemische Glukokortikosteroide.....	33
Methotrexat.....	34
Mycophenolat-Mofetil.....	35
Calcitriol.....	35
D-Penizillamin.....	36
Penizillin.....	36
Verschiedenes.....	36
<b>Physiotherapie</b> .....	<b>37</b>
<b>Chirurgische Therapie</b> .....	<b>37</b>

## Definition

Bei der zirkumskripten Sklerodermie (ZS), im Englischen „localized scleroderma“ oder „morphea“ genannt, handelt es sich um ein Spektrum von sklerotischen Erkrankungen der Haut mit je nach Subtyp und Lokalisation möglicher Beteiligung von hautnahen Strukturen wie Fettgewebe, Muskulatur, Gelenke und Knochen. Ein Befall innerer Organe wie z.B. Herz, Lunge, Niere oder Gastrointestinal-Trakt tritt bei der ZS ebenso wenig wie ein Übergang in eine systemische Sklerodermie auf.

Diagnostik und Therapie der ZS sollten in Kooperation mit einem mit der ZS erfahrenen Dermatologen, Kinderrheumatologen, Rheumatologen und/oder Pädiater erfolgen.

## Epidemiologie und Klassifikation

Die Inzidenz der ZS wird mit ca. 27 pro 1 Mio. Einwohner (Silman et al. 1988; Peterson et al. 1997) angegeben. In einer in England und Irland durchgeführten Erhebung wurde eine Inzidenzrate der juvenilen ZS von 3,4 Fälle pro 1 Million Kinder/Jahr beschrieben (Herrick et al. 2010). Die ZS tritt mit einer Häufigkeit von 2,6 - 6 zu 1 häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Silman et al. 1988). Das breite klinische Spektrum der ZS führte zur Entwicklung einer Reihe verschiedener Klassifikationen (Jablonska 1975b; Peterson et al. 1995). Für diese Leitlinie wird eine Klassifikation vorgeschlagen, die das Ausmaß, die Ausbreitung und die Tiefe des fibrotischen Prozesses berücksichtigt. Hieraus resultiert eine Einteilung in die fünf Hauptformen „limitiert, generalisiert, linear, tief und gemischt“ (**Abbildung 1**). Vorteil dieser einfachen Klassifikation ist der eindeutige Bezug zu den therapeutischen Empfehlungen dieser Leitlinie.

Diese Einteilung reflektiert teilweise auch den unterschiedlichen klinischen Verlauf der einzelnen Untergruppen. So wird für die limitierte Variante eine Rückbildung bei ca. 50 % der Patienten nach ca. 2,5 Jahren beschrieben (Christianson et al. 1956, Peterson et al. 1997). Hingegen wird für die generalisierte, lineare und tiefe Form eine längere durchschnittliche Erkrankungsdauer mit ca. 5,5 Jahren beschrieben. Hierbei handelt es sich allerdings nur um Durchschnittswerte. Sekundäre

Veränderungen wie Hyper-, Depigmentierung, Kontrakturen und atrophische Veränderungen zeigen in der Regel nur eine sehr geringe und langsame Rückbildungstendenz. Die Häufigkeitsmuster für die verschiedenen Subtypen sind altersabhängig. So tritt die lineare Form im Kindesalter deutlich häufiger auf (Zulian et al. 2006). Vorwiegend im Kindesalter kann ein Patient von mehreren Formen betroffen sein, z.B. einer linearen Form in Kombination mit einer limitierten Form. Dies sollte entsprechend bei Beschreibung der Diagnose angegeben werden.

### **Limitierte Form der zirkumskripten Sklerodermie**

Die häufigste Form der ZS ist die Plaque-Form (Morphea). Charakteristische Prädilektionsstellen sind der Rumpf, insbesondere die Submammärregion und der Übergang von der Hüftregion in die Inguinalregion. Die häufig ovalen Herde können in den frühen Phasen erythematös imponieren und werden dann zentral zunehmend hart, von weißlicher Farbe bzw. nehmen ein elfenbeinartiges Kolorit an. Aktive Herde sind durch einen den fibrosierenden Anteil umgebenden lilafarbenen Halo, den sog. „lilac ring“, charakterisiert. Im Krankheitsverlauf werden die sklerotischen Herde häufig wieder weicher, zum Teil auch atrophisch, hypo- oder hyperpigmentiert. Abhängig von der Lokalisation der Fibrose geht die Erkrankung in dem betroffenen Areal auch mit dem Verlust von Haaren und Hautanhangsgebilden einher.

Die Guttata-Form der ZS (Morphea guttata) ist gekennzeichnet durch eine rumpfbetonte Aussaat von gelblich-weißlichen, oberflächlich glänzenden, sklerotischen kleinen Herden (<1 cm mit Randbegrenzung bei klinischer Aktivität durch einen „lilac ring“). Initial können diese Herde ebenfalls zunächst nur als erythematöse Makulae imponieren. Bei der Atrophodermia Pierini-Pasini handelt es sich möglicherweise um eine frühe abortive Form der Guttata-Form. Das klinische Bild dieser Form, die sich häufig im Kindesalter manifestiert, ist charakterisiert durch symmetrisch am Rumpf auftretende, kleiner als 1 cm durchmessende, teils erythematöse Herde, die durch einen Verlust an Bindegewebe zu einer kahnartigen Einsenkung unter das Hautniveau führen können. Die Histologie entspricht hier den späten atrophischen Formen der ZS (Kencka et al. 1995).

### **Generalisierte Form der zirkumskripten Sklerodermie**

Diese Form liegt vor, wenn mindestens drei anatomische Lokalisationen betroffen sind. Die häufigsten Lokalisationen sind der Rumpf, die Oberschenkel und die

Lumbosakralregion. Die Plaques treten oft symmetrisch auf und können zu größeren Arealen konfluieren. Häufig befinden sich die Plaques in verschiedenen Stadien der Erkrankung.

Als besondere, sehr seltene Variante der generalisierten Form der ZS ist die „Disabling pansclerotic morphea“ einzuordnen. Hier handelt es sich um eine seltene, schwere Variante durch die Kombination von linearer und disseminierter ZS mit großflächigem Hautbefall und nur geringer Regressionstendenz der Fibrose. Hieraus resultieren häufig schwere Kontrakturen und Wundheilungsstörungen mit schlecht heilenden, teils großflächigen Ulzera.

Die eosinophile Faszitis (Shulman-Syndrom) wird von vielen Experten als eine Sonderform der ZS angesehen und kann unserer Meinung nach am ehesten in das Spektrum der generalisierten Formen eingeordnet werden. Klinisch imponieren hierbei eine zunehmende Fibrose der proximalen Extremitäten mit wechselnden Hauteinziehungen (negatives Venenzeichen und Matratzenphänomen), die durch den tiefergelegenen Fibrosierungsprozess im Bereich der Faszie und Subkutansepten hervorgerufen werden. Das Krankheitsbild tritt oftmals nach Traumata auf und ist im Anfangsstadium durch Blut- und Gewebseosinophilie gekennzeichnet.

### **Lineare Form der zirkumskripten Sklerodermie**

Die lineare ZS ist charakterisiert durch lineare, bandförmige oder auch systematisiert auftretende Herde. Diese können bei milde verlaufenden Formen vornehmlich mit Hyperpigmentierungen abheilen oder als derbe sklerosierende Streifen über Gelenke hinweg ziehen und dementsprechend zu erheblichen Bewegungseinschränkungen führen. Begleitend kann in den betroffenen Hautbereichen auch eine darunter liegende Muskel- oder Knochenatrophie beobachtet werden. Die bekannteste lineare Form ist die sogenannte lineare ZS von Typ „en coup de sabre“, die sich frontoparietal meist paramedian von den Augenbrauen bis in die behaarte Kopfhaut hinein erstreckt und dort zu einer narbigen Alopezie führt. Nicht selten besteht eine Beteiligung des darunter liegenden ZNS.

Eine mit der linearen ZS verwandte Erkrankung ist die sogenannte progressive faziale Hemiatrophie (Synonym: Hemiatrophia faciei oder Parry Romberg Syndrom,

PRS). Diese sehr seltene Erkrankung ist charakterisiert durch eine primär atrophische Umwandlung des betroffenen subkutanen Gewebes, Muskels und Knochens, teilweise begleitet von einer Hyperpigmentierung der darüber liegenden Haut. Eine Fibrose wird nicht oder nur selten beobachtet. Diese Erkrankung beginnt häufig im Jugend- und Kindesalter im Kopfbereich (siehe Abschnitt „Besonderheiten im Kindesalter“) und betrifft dann zunehmend Wangenmuskulatur, Knochen und auch die Zunge (Sommer et al. 2006; Tollefson 2007). Dadurch entsteht eine zum Teil ausgeprägte Asymmetrie des Gesichtes. Relativ häufig wird das gleichzeitige Auftreten einer linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie beschrieben, mit einer Koinzidenz von bis zu 40 % (Jablonska 1975a). In der von den Autoren vorgeschlagenen Klassifikation wird sie daher auch unter den linearen Formen aufgelistet, obwohl bei reinem Befall extrakutaner Strukturen auch eine Einteilung als „tiefe Form“ möglich ist. Nicht selten wird eine Beteiligung des zentralen Nervensystems beobachtet (siehe Abschnitt „Apparative Diagnostik“). Antinukleäre Antikörper werden in dieser Unterform in bis zu 50 % der Patienten nachgewiesen.

### **Tiefe Form der zirkumskripten Sklerodermie**

Die mit Abstand seltenste Variante der ZS ist die tiefe Form (<5 % der Fälle). Hier entwickelt sich der fibrotische Prozess vornehmlich in den tieferen Anteilen des Bindegewebes, d.h. dem Fettgewebe, der Faszie oder darunter liegenden Muskelstrukturen. Die typischen Läsionen manifestieren sich häufig symmetrisch, vornehmlich an den Extremitäten. Die tiefe Form der ZS („Deep Morphea“) kann schon im Kindesalter auftreten und sich teilweise auch ohne eine vorangehende entzündliche Reaktion manifestieren.

### **Gemischte Form**

Bei einem geringen Anteil von Patienten kommt es zu Hautveränderungen, die mehreren Subtypen der ZS zugeteilt werden können. Dies betrifft vor allen Dingen die ZS im Kindesalter. Klinisch besteht hier am häufigsten eine lineare Form in Kombination mit einer Morphea (Plaque-Typ) oder eine lineare Form gemeinsam mit einer generalisierten Form.

Die Einteilung der zirkumskripten Sklerodermie sollte in die 5 Hauptformen „limitiert, generalisiert, linear, tief oder gemischt“ erfolgen. Teilweise existieren weitere Unterformen (Abbildung 1).

### **Abbildung 1. Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie**

#### **Limitierte Form**

Morphea (Plaque-Typ)

Morphea guttata (Sonderform der Morphea)

Atrophodermia Pierini-Pasini (Sonderform der Morphea)

#### **Generalisierte Form**

Generalisierte zirkumskripte Sklerodermie

(Befall mindestens dreier anatomischer Areale)

Disabling pansclerotic morphea (schwer verlaufende Sonderform)

Eosinophile Fasziitis (Sonderform mit führendem Befall der Faszie)<sup>1</sup>

#### **Lineare Form**

Lineare zirkumskripte Sklerodermie (meist Befall der Extremitäten)

Lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“

Progressive faziale Hemiatrophie (Synonym: Parry Romberg Syndrom)

#### **Tiefe Form<sup>2</sup>**

#### **Gemischte Form<sup>3</sup>**

#### **Anmerkungen:**

Zu den limitierten Subtypen mit ausschließlichem Hautbefall gehören der Plaque-Typ (klassische Morphea), die Morphea guttata und die Atrophodermia Pierini-Pasini.

Zu den Subtypen mit extrakutanem Befall gehören die lineare ZS mit den Unterformen lineare ZS von Typ „en coup de sabre“ und progressive faziale Hemiatrophie, die generalisierten Formen mit den Unterformen „Disabling pansclerotic morphea“ und eosinophile Fasziitis, sowie die tiefe Form (Deep Morphea).

<sup>1</sup> nach Meinung der Autoren handelt es sich bei der eosinophilen Fasziitis um eine Sonderform der ZS, die sowohl in die Gruppe der generalisierten als auch in die der linearen Formen eingeteilt werden kann

<sup>2</sup> synonymer Begriff: „deep morphea“

<sup>3</sup> gemischte Typen treten insbesondere im Kindesalter auf und bestehen sehr häufig aus linearer ZS und Morphea (Plaque-Typ) bzw. aus linearer und generalisierter ZS

## **Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen**

Das gehäufte Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen bei der ZS ist seit vielen Jahren bekannt (Harrington and Dunsmore 1989). In einer 2009 veröffentlichten Untersuchung an 245 Patienten mit ZS zeigten sich in 17.6 % der Fälle (4-fach höher als die Allgemeinbevölkerung) gleichzeitig bestehende andere rheumatische Erkrankungen bzw. Autoimmunerkrankungen (Leitenberger et al. 2009). Diese traten bei Erwachsenen signifikant häufiger auf als bei Kindern. Patienten mit generalisierter ZS hatten signifikant häufiger (45.9 %; 12-fach höher als die Allgemeinbevölkerung) assoziierte Autoimmunerkrankungen als Patienten mit anderen Formen (9.6 %). Zu den häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen gehörte die Psoriasis vulgaris, der systemische Lupus erythematoses, die multiple Sklerose und die Vitiligo. Insgesamt hatten 16.3 % eine positive Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen, wobei jedoch hier Kinder (23.8 %) häufiger betroffen waren als Erwachsene (10.6 %). In einer retrospektiven Studie an 472 Patienten mit ZS zeigten sich in 8.1 % assoziierte Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Alopezia areata und Diabetes mellitus (Kreuter et al. 2012)

Die Koexistenz von ZS und Lichen sclerosus wurde bis dato hauptsächlich in Kasuistiken und kleineren Fallserien beschrieben, wobei überwiegend Überlappungen mit einem extragenitalen Lichen sclerosus vorherrschten (Uitto et al. 1980; Tremaine et al. 1990). Im Rahmen einer 2012 veröffentlichten prospektiven Studie aus Frankreich an 76 Patienten mit ZS zeigte sich bei 38 % auch ein genitaler Lichen sclerosus (Lutz et al. 2012). Betroffen waren überwiegend Patienten mit Morphea (Plaque-Typ) und generalisierter ZS. In einer darauf hin initiierten retrospektiven Studie aus Deutschland konnte diese hohe Prävalenz des genitalen Lichen sclerosus bei ZS bestätigt werden (Kreuter et al. 2012).

Bei Vorliegen einer ZS sollen eine gezielte Anamneseerhebung und eine körperliche Untersuchung bezüglich anderer Autoimmunerkrankungen und rheumatischer

Erkrankungen erfolgen. Bei Vorliegen von Hinweisen sollten weiterführende Untersuchungen erfolgen.

Des Weiteren sollte zum Ausschluss eines genitalen Lichen sclerosus eine klinische Untersuchung der Genitoanalregion, insbesondere bei Patienten mit Morphea (Plaque-Typ) und generalisierter ZS, durchgeführt werden.

## Pathogenese

Bei allen unterschiedlichen Formen der ZS kommt es zu einer chronisch fibrosierenden Bindegewebsreaktion. Frühe Veränderungen sind dabei ein sehr dichtes, vorwiegend lymphozytäres, entzündliches Infiltrat der oberflächlichen, aber je nach Krankheitstyp auch der tiefen Gefäße. Bei einigen Formen, z.B. der eosinophilen Fasziiitis, geht die fibrosierende Reaktion von den Faszien aus. Gerade zu Beginn dieser Erkrankung findet man häufig sowohl im peripheren Blut eine Eosinophilie als auch in den entzündlichen Infiltraten vermehrt Eosinophile, Plasmazellen und Lymphozyten. Wie bei den systemischen Formen der Sklerodermie geht man davon aus, dass auch bei der ZS durch die entzündlichen Infiltrate Zytokine freigesetzt werden, die dann zu einer Aktivierung von mesenchymalen Zellen führen. Auch hier werden im wesentlichen Zytokine wie transforming growth factor beta (TFG- $\beta$ ), platelet derived growth factor (PDGF), sowie connective tissue growth factor (CTGF) verantwortlich gemacht (Jimenez et al. 1996; Leask and Abraham 2004). Unklar ist bis heute, ob diese Zytokine zu einer Aktivierung bereits vorhandener Fibroblasten im Bereich der Infiltrate führen oder aber zur Differenzierung von mesenchymalen Vorläuferzellen aus dem Gewebe bzw. deren Zirkulation beitragen.

In späteren Phasen der Erkrankung werden die Entzündungszellen reduziert, es kommt zu einer massiven Ablagerung von Bindegewebsstrukturen, die auf elektronenmikroskopischer Ebene mit einer Veränderung des Fibrillendurchmessers der Kollagene sowie einer erhöhten Variationsbreite ihrer Dicke einhergehen (Brinckmann et al. 2001). Wahrscheinlich unterscheiden sich auch die Quervernetzungen dieser Kollagenmoleküle von denen der normalen Dermis. Die elastischen Fasern bleiben in der Regel erhalten. Histologisch fallen dann homogenisierte, verbreiterte Kollagenfaserbündel auf, die Adnexstrukturen werden eingemauert und verschwinden im Verlauf der Erkrankung fast gänzlich. Die

Ähnlichkeit vieler dieser Veränderungen mit der chronischen, sklerodermiformen Graft-versus-Host Reaktion hat eine Reihe von Arbeiten initiiert, die sich mit der Differenzierung von T-Zellen und insbesondere der Regulierung des Th1- und Th2-Phänotyps beschäftigen. So wurde z.B. in mehreren in vitro Systemen beschrieben, dass das Th2-Zytokin Interleukin-4 Fibroblasten stimuliert, vermehrt Kollagen zu produzieren. Dieses Zytokin ist auch in der Lage, die Vermehrung der Eosinophilen in den initialen Stadien der Erkrankung zu erklären.

Weitere Arbeiten konzentrieren sich auf die molekularen Mechanismen, durch die die Fibroblasten aktiviert werden. Hierzu sind insbesondere maßgebliche Arbeiten zu der Bedeutung von TGF- $\beta$ , die Regulation seiner Aktivität durch die Expression von TGF- $\beta$ -Rezeptoren und seiner Signaltransduktionswege publiziert worden.

Zusammenfassend deutet vieles darauf hin, dass es nach einer initialen Aktivierung der mesenchymalen Zellen über einen autokrinen Mechanismus zu einer lang anhaltenden Stimulierung dieser Zellen kommt.

Während somit über die Kontrolle der entzündlichen Phase sowie über die molekularen Mechanismen, die bei der Ausbildung der fibroblastischen Reaktion beteiligt sind, bereits viele Informationen vorliegen, ist wenig über die initialen Auslöser der Erkrankung bekannt.

Auf Grund des klinischen Bildes wurde seit langer Zeit postuliert, dass zumindest bei einigen Formen der ZS ein infektiöses Agens eine wesentliche Rolle spielen könnte. Von einer Reihe von Arbeitsgruppen wurden dabei Borrelien als Erreger favorisiert. Hierauf gründet sich wahrscheinlich auch die immer noch von einigen Fachvertretern empfohlene initiale Therapie mit Penicillin. Allerdings ließen sich die anfänglichen Untersuchungen und der entsprechende Nachweis von *Borrelia burgdorferi* nicht verifizieren, so dass auch heute noch die die Krankheit auslösenden Mechanismen unklar sind bzw. kontrovers diskutiert werden (Wienecke et al. 1995; Eisendle et al. 2007; Prinz et al. 2009). Wahrscheinlich handelt es sich um unterschiedliche Auslöser, auch um unterschiedliche Krankheitsbilder, die bei einer bestimmten genetischen Prädisposition zuerst zu einer immunologisch getriggerten entzündlichen Reaktion, dann zu einer gestörten Regulation des Bindegewebs-Stoffwechsels und der fibroblastischen Reaktion führen.

## Laborparameter

### Häufige serologische Auffälligkeiten

Im Gegensatz zur systemischen Sklerodermie, bei der häufig hochspezifische Antikörper im Rahmen der diffusen (anti-Scl-70 oder anti-Topoisomerase-1 Antikörper) und limitierten (anti-Centromer Antikörper) Form der Erkrankung vorhanden sind, existieren keine charakteristischen serologischen Parameter bei der ZS. Nach Meinung der Autoren sollte neben einem Basislabor (Differentialblutbild, klinische Chemie, antinukleäre Antikörper) nur bei Verdacht bzw. Ausschluss einer systemischen Sklerodermie auch ein Speziallabor (bei Verdacht bzw. zum Ausschluss einer systemischen Sklerodermie auch die Bestimmung von anti-Scl-70 oder anti-Centromer Antikörpern) erfolgen (Abbildung 2). Bei der eosinophilen Fasziitis sollte eine Elektrophorese und eine Bestimmung von Immunglobulinen quantitativ erfolgen.

Verlaufskontrollen von Krankheitsaktivitätsindikatoren können erwogen werden. Hierzu gehören bei der eosinophilen Fasziitis die Eosinophilen im Differentialblutbild, ansonsten sind bislang keine spezifischen Krankheitsaktivitätsindikatoren für die ZS bekannt und die Beurteilung der Aktivität erfolgt ausschließlich klinisch. Eine aktuelle Untersuchung zeigt, dass Erhöhungen der CK und Aldolase bei der juvenilen ZS eine Krankheitsaktivität anzeigen können, so dass diese Parameter im Einzelfall hilfreich sein können (Wu et al. 2014).

Bei der limitierten und tiefen ZS sind häufig keinerlei serologische Auffälligkeiten zu finden. Im Gegensatz dazu sind bei der linearen ZS, insbesondere im Kindesalter und in der aktiven Krankheitsphase, häufig antinukleäre Antikörper, anti-Histon Antikörper, eine Hypergammaglobulinämie oder eine Eosinophilie nachweisbar. Nach Meinung der Autoren handelt es sich bei nachweisbaren Antikörpern im Rahmen zirkumskripten Sklerodermien um ein Epiphänomen bei unklarer pathogenetischer Relevanz. Bei Gelenkbeteiligung im Rahmen einer linearen ZS der Extremitäten kann ein erhöhter Rheumafaktor nachweisbar sein und sollte bei klinischer Relevanz eine weiterführende Diagnostik der betroffenen Gelenke nach sich ziehen (Vierra and Cunningham 1999; Zulian et al. 2006; Rosenberg et al. 1995; Sato et al. 1993). Für die eosinophile Fasziitis sind in der aktiven Frühphase der Erkrankung eine

Eosinophilie im peripheren Blut sowie eine zum Teil massiv erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit charakteristisch.

Weiterhin kontrovers diskutiert wird die Bedeutung von *Borrelia burgdorferi* bei der ZS. Nach Meinung der Autoren fehlt bisher ein sicherer Beweis für einen direkten pathogenetischen Zusammenhang von *Borrelia burgdorferi* und ZS. Die routinemäßige Durchführung einer Borrelien-Serologie wird daher weiterhin kontrovers diskutiert.

### **Serologische Verlaufsparemeter**

Serologische Parameter sind im klinischen Alltag bisher nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. als Verlaufsparemeter etabliert.

## **Abbildung 2. Basislabor und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie**

### **Basislabor**

#### **Differentialblutbild**

(insbesondere wichtig bei linearen Formen und der eosinophilen Fasziitis, d.h. Eosinophilie)

#### **Klinische Chemie**

Transaminasen (GOT, GPT)

Cholestaseparameter ( $\gamma$ GT und AP)

Lactatdehydrogenase (LDH)

Kreatinin

Kreatinkinase (CK) (insbesondere bei Verdacht auf eine begleitende Myositis)

BSG und/oder CRP

Antinukleäre Antikörper (HEp-2 Zellen)

#### **Weiterführende Diagnostik**

**Screening auf Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene**

(nur bei Verdacht bzw. Ausschluss einer systemischen Sklerodermie auch anti-ScI-70 oder anti-Centromer Antikörper; anti-Histon Antikörper sind oft nachweisbar bei linearen Formen der Extremitäten im Kindesalter)

### **Rheumafaktor**

Bei allen Formen der ZS sollte eine Blutabnahme zur Bestimmung von Basislabor (Differentialblutbild und klinische Chemie) und antinukleären Antikörpern erfolgen (siehe Abbildung 2).

Ein Screening auf Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene sollte nur bei klinischem Verdacht auf Vorliegen einer anderen Autoimmunerkrankung erfolgen.

Verlaufskontrollen von Krankheitsaktivitätsindikatoren können erwogen werden.

Eine Borrelien-Serologie sollte nur in begründeten Einzelfällen durchgeführt werden.

## **Histologie**

### **Materialentnahme und Fixation**

Bei der Entnahme einer diagnostischen Probe ist auf eine ausreichende Tiefe der Exzision zu achten, da die ZS je nach klinischem Subtyp eine Ausdehnung bis in die Subkutis, ggf. auch noch mit Einschluss von Faszie und Muskel, zeigen kann. In der Regel ist eine Standardfixation des Gewebes in Formalin ausreichend.

### **Histologie der zirkumskripten Sklerodermie**

Grundsätzlich kann bei der ZS eine entzündliche (auch als Frühphase bezeichnet) von einer sklerotischen Phase (Spätphase) unterschieden werden. Die charakteristische Plaque-Läsion zeigt beispielsweise zentral eine Sklerose, wohingegen der „lilac-ring“ die entzündlichen Veränderungen der Frühphase widerspiegelt. Eine histologische Differenzierung der verschiedenen klinischen Subtypen, die über eine Klassifikation in Bezug auf die Tiefenausdehnung hinausgeht, ist nicht möglich. Zudem kann die ZS ein zur systemischen Sklerodermie sehr ähnliches histologisches Bild zeigen und lässt sich somit mikroskopisch nicht eindeutig abgrenzen. Auch ist zu beachten, dass bei der sogenannten „gemischten Form“ der Morphea klinisch ganz verschiedene Manifestationen parallel auftreten

können, die sich naturgemäß in einer einzelnen Hautprobe nicht widerspiegeln können. Daher sollte die Histologie der Läsionen immer im Kontext mit dem klinischen Bild beurteilt werden (Haustein 2003; McKee 2005).

Typischerweise werden in der Frühphase im Bereich der retikulären Dermis dichte perivaskuläre und periadnexielle entzündliche Infiltrate gesehen, die je nach Fall bis in die Subkutis nachweisbar sind. Diese werden von Lymphozyten dominiert, häufig finden sich auch Plasmazellen und Histiozyten, eosinophile Granulozyten können beigemischt sein. Histopathologisch konnte bei der juvenilen Formen ein Fehlen dermalen CD34+ dendritischer Zellen und eine erhöhte Anzahl an Factor XIIIa1+ dermalen Dendrozyten in Fibrosearealen gefunden werden (Sung et al. 2011). Das dermale Bindegewebe zeigt häufig etwas verdickte Kollagenfaserbündel mit Oberflächenparallelisierung sowie ein Ödem im oberen Korium.

In der Spätphase zeigt sich eine sklerosierte Dermis mit deutlicher Rarefizierung der Hautadnexe. Die ekkrinen Schweißdrüsen sind atroph und von neu gebildetem Kollagen „eingemauert“. Sie liegen aufgrund einer Verdickung des Koriums und der Einbeziehung des subkutanen Fettgewebes höher in der Dermis. Eine verdickte Wandstruktur kleiner Blutgefäße wird beobachtet. Die entzündlichen Infiltrate sind meist nur noch gering ausgeprägt, die Kollagenfasern liegen dicht gepackt und sind kräftig eosinophil.

### **Histologie der eosinophilen Faszitis**

In der frühen Phase der Erkrankung sind charakteristischer Weise dichte interstitielle Entzündungsinfiltrate von Monozyten, Plasmazellen, und Eosinophilen vorhanden. Diese Infiltrate können vom tiefen Korium über das subkutane Fettgewebe bis in die Faszie und die darunter liegende Muskulatur ziehen. Die Entzündungsreaktion führt zu einer deutlichen Verbreiterung der Faszie. Ähnlich wie oben beschrieben zeigt die Spätphase wenig entzündliches Infiltrat und eine zellarme Fibrose mit führendem Befall der Faszie. Eosinophile Granulozyten sind im Spätstadium wenig bis gar nicht vorhanden.

Bei nicht eindeutigen klinischen Befunden der ZS sollte eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose erfolgen (Standardfixierung in Formalin ist ausreichend).

Bei klinischem Verdacht auf eine tiefe, generalisierte und/oder lineare Form sollte aufgrund der Beteiligung tiefer liegender Strukturen eine Exzisionsbiopsie unter Mitnahme von Subkutis und Fettgewebe durchgeführt werden.

Bei klinischem Verdacht auf eine eosinophile Fasziitis sollte eine tiefe Exzisionsbiopsie unter Einschluss der Faszie erfolgen.

## **Klinische Scores und apparative Diagnostik**

### **Radiologische Untersuchungstechniken**

Da bei linearen Formen der ZS, z.B. dem Subtyp „en coup de sabre“ und dem nahe verwandten PRS, gehäuft neurologische Symptome wie Migräne und Epilepsie beobachtet werden, soll eine neurologische Untersuchung und zum Ausschluss einer ZNS-Beteiligung eine MRT des Schädels erfolgen. (Chiu et al. 2012; Blaszczyk et al. 2003; Gambichler et al. 2001; Sommer et al. 2006; Appenzeller et al. 2004; Amaral et al. 2012). Subkortikale Verkalkungen und Hirnatrophie wurden häufig beschrieben. Oft sind die Patienten aber trotz vorliegender zentralnervöser Abnormalitäten klinisch völlig asymptomatisch, jedoch können sie auch Ursache der oben genannten neurologischen Symptome sein. Da Kinder oftmals keine eindeutigen Angaben bzgl. möglicher neurologischer, arthralgischer und/oder okulärer Beschwerden machen können, sollte hier gemeinsam mit dem behandelnden Arzt und den Eltern über den Einsatz radiologischer Kontrolluntersuchungen entschieden werden.

Darüber hinaus sind MRT-Untersuchungen auch zur Operationsplanung (z.B. bei dem Subtyp „en coup de sabre“) oder zur Abklärung von muskulären und ossären Manifestationen, beispielsweise im Rahmen einer linearen ZS, notwendig (Gambichler et al. 2001; Sommer et al. 2006; Amaral et al. 2013, Horger et al. 2008). Zusätzlich sollte eine mögliche okuläre Beteiligung durch einen Ophthalmologen und eine temporomandibuläre Gelenkbeteiligung durch einen Kieferorthopäden/Rheumatologen bei Patienten mit linearer ZS (Subtypen „en coup de sabre“ und PRS) abgeklärt werden (Trainito et al., 2012, Zannin et al., 2007).

### **Klinische Haut-Scores**

Was bei der systemischen Sklerodermie der „modified Rodnan Skin Score“ (mRSS) ist, ist bei der ZS der „modified Localized Scleroderma skin severity index“ (mLoSSI).

Dieser Index beurteilt an 18 unterschiedlichen anatomischen Regionen auf einer Skala von 0-3 das bestehende Hauterythem, die Hautverdickung sowie das Neuauftreten von Haut-Läsionen und kann sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern angewendet werden (Arkachaisri et al. 2009, Kelsey et al. 2013). Um nicht nur aktiv-entzündliche Herde sondern auch den therapeutischen Effekt beurteilen zu können, wurde ein zusätzlicher Index entwickelt, der „Localized Scleroderma Skin Damage Index“ (LoSDA). Dieser beurteilt den bestehenden Hautschaden an 18 unterschiedlichen anatomischen Arealen auf einer Skala von 0-3 mit Beurteilung der dermalen und subkutanen Atrophie sowie dem Ausmaß der Dyspigmentierung (Arkachaisri et al. 2010). Die Kombination aus dem LoSDA und einer „Physician’s Global Assessment“-(PGA) Methode wird als „Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool“ (LoSCAT) bezeichnet. Diese bereits validierte kombinierte Methode ermöglicht dem Untersucher, sowohl aktive als auch ausgebrannte Herde separat beurteilen zu können, was in ähnlicher Weise bereits erfolgreich bei anderen rheumatologischen Erkrankungen, zum Beispiel als CLASI oder RCLASI beim kutanen Lupus erythematoses, Anwendung findet (Albrecht et al. 2005; Kuhn et al. 2010). Auch bei der juvenilen ZS wurde die Anwendung des LoSCAT, insbesondere mit dem mLoSSI, positiv beurteilt (Kelsey et al. 2013), sodass der validierte LoSCAT zur Verlaufskontrolle sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern erwogen werden kann. Die Übereinstimmung der verschiedenen Beurteiler war beim mLoSSI exzellent für Erythem und Hautverdickung, während eine nur mäßige Korrelation zwischen dem mLoSSI und dem PGA bestand, aber trotzdem beide sehr gut Therapieansprechen dokumentierten (Arkachaisri et al. 2009). Der LoSDA dagegen, zusammen mit dem PGA, zeigten eine exzellente Reliabilität und sehr gute Validität. Demnach scheint zum aktuellen Zeitpunkt der LoSCAT eine sehr vielversprechende Methode zu sein, ZS-Herde einfach und ohne großen technischen Aufwand und mit guter inter- und intraindividuellen Zuverlässigkeit auf Seiten des Untersuchers messen zu können (Arkachaisri et al. 2010; Fett and Werth, 2011).

### **Apparative Techniken zur Verlaufsbeurteilung der Hautbeteiligung**

Als mögliche Techniken zur Verlaufsbeurteilung der ZS können neben der 20-MHz-Sonographie der Computerized Skin Score, Cutometer, Durometer, Thermographie und Laser-Doppler-Messungen erwogen werden. Diese Verfahren sind bisher

überwiegend zur Beurteilung des Therapieverlaufes innerhalb klinischer Studien verwendet worden.

### **Computerized Skin Score**

Eine weitere computer-gestützte Methode, der „Computerized Skin Score“ (CSS), ermöglicht durch die Beurteilung unterschiedlicher Markierungen die Ausbreitung von aktiven und sklerotisch-indurierten Arealen bei Patienten mit ZS. Dafür wird eine Tegaderm-Folie auf die zu beurteilende Läsion aufgelegt und die aktiven Bereiche und verhärteten Areale in unterschiedlicher Farbe markiert. Ein spezielles Software-Programm erkennt die unterschiedlichen Markierungen und berechnet die Ausbreitung der gesamten Läsion sowie gleichzeitig auch die Größe des entzündlichen Randsaums und des sklerotischen Zentrums (Zulian et al. 2007). Dieses Programm kann, bei Angabe von Körpergröße und -gewicht, neben der Körperoberfläche auch die Größe der ZS-Läsion im Verhältnis zur Körperoberfläche kalkulieren. Zwar handelt es sich um eine sehr einfache, schnell durchführbare, nicht-invasive Messtechnik, jedoch existieren zur Zeit noch keine Studien, die beweisen, ob im Verlauf Therapieeffekte mittels dieser Technik erfasst werden können (Fett and Werth, 2011).

### **20-MHz-Sonographie**

Bei der zirkumskripten Sklerodermie sind bisher vorwiegend Ultraschalltechniken im Frequenzbereich von 10- bis 25-MHz eingesetzt worden; am besten scheint aber die Studienlage für die 20-MHz-Sonographie zu sein (Bendeck and Jacobe 2007). Höhere Mittelfrequenzen z.B. im Bereich von 100-MHz bieten eine deutlich höhere Auflösung, wobei die Eindringtiefe nur noch bei etwa 1.5 mm liegt. Bei der 20-MHz-Sonographie sieht man sowohl im entzündlichen Stadium einer zirkumskripten Sklerodermie als auch in der frühen Verlaufsphase der systemischen Sklerodermie ein im Vergleich zur normalen Haut verbreitertes und echovermindertes Korium. Bei Zunahme der Sklerose und Abnahme der Entzündungsinfiltrate und des Ödems kommt es in der Regel zu einem Anstieg der Echogenität (Li et al. 2007; Hoffmann et al. 1991). Auch bei der juvenilen Form konnte ein eindeutiger Unterschied zu gesunder Haut und eine Verbesserung nach eingeleiteter Therapie bestätigt werden (Porta et al. 2014). Das hohe Maß an Validität, Reabilität und Reproduzierbarkeit der 20-MHz-Sonographie bei der Evaluation sklerotischer Hauterkrankungen wurde in

mehreren Studien belegt (Fett and Werth, 2011, Kreuter et al. 2001, Kreuter et al. 2005).

### **Cutometer**

Durch die bei der ZS bestehenden Fibrosierung wird die Hautelastizität signifikant beeinflusst. Ein beschriebenes Verfahren zur Quantifizierung der Hautelastizität beruht auf der Verwendung einer Vakuumpumpe (z.B. Cutometer SEM 474, Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln), die senkrecht zur Hautoberfläche aufgesetzt wird. Hierbei wird die Verformung der Haut in einem 8 mm durchmessenden Testareal gemessen. Zu beachten ist jedoch, dass die Cutometer-Messungen leicht beeinflussbar sind durch die untersuchte Region, Hautalter, Geschlecht und weitere lokalen Veränderungen wie z.B. ödematöse Haut (Fett and Werth, 2011). Insgesamt wird sie in vielen Studien angewendet und scheint ein reproduzierbares Verfahren zur Quantifizierung der Elastizität von sklerotischen Hautveränderungen zu sein, wenngleich die Studienlage nicht so umfangreich wie bei der 20-MHz-Sonographie ist (Morita et al. 2000; Enomoto et al. 1996; de Rie et al. 2003) und Studien zur Validierung der Methode bisher nicht existieren (Fett and Werth, 2011).

### **Durometer**

Das Durometer misst im Gegensatz zum Cutometer nicht die Elastizität der Haut, sondern die Festigkeit. Auch hier handelt es sich um ein einfach anwendbares Handgerät, das auf die zu untersuchende Haut senkrecht gesetzt wird und übertragen durch einen kleinen Stift, der der Haut locker aufsitzt, die Hauthärte in spezifischen Durometer-Units angibt. Eine aktuell veröffentlichte Studie wendete die Durometer-Messung bei Kindern an und konnte einen klaren Unterschied zwischen betroffener und nicht betroffener Haut erfassen, jedoch werden auch hier weitere Studien zur Validierung der Methode benötigt (Poff et al. 2014). Obwohl die Variabilität zwischen gleichen und unterschiedlichen Untersuchern niedrig ausfiel, bestand jedoch nur eine schlechte bis mäßige Korrelation zu anderen Hautscoring-Methoden. Zusätzlich existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten zur Sensitivität, insbesondere in Bezug auf Verlaufsbeurteilungen (Fett and Werth, 2011).

## **Thermographie**

Entzündliche Läsionen, wie sie bei der aktiven ZS gefunden werden, gehen mit Veränderungen der Mikrozirkulation einher und können indirekt mittels thermographischer Verfahren dargestellt werden. Die Infrarotthermographie wird zur Messung der Hautoberflächentemperatur verwendet. Mit dieser Methode ist es möglich, absolute Temperaturwerte punktuell, gemittelt über eine ganze Fläche oder auch Temperaturverteilungen zu bestimmen. Anhand von Temperaturdifferenzen zwischen befallenen und unbefallenen Hautarealen lassen sich indirekt Aussagen über die Mikrozirkulation und somit über die Entzündungsaktivität machen. Die Infrarotthermographie ist eine validierte und reproduzierbare Methode zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität der ZS (Birdi et al. 1992; Martini et al. 2002; Weibel et al. 2006). Die Sensitivitätsrate für die Erkennung der Krankheitsaktivität liegt bei der Infrarotthermographie zwischen 0.79 und 0.92 (Martini et al. 2002). In älteren oder ausgebrannten Läsionen steigt paradoxerweise die Rate an falsch-positiven Befunden. Deshalb sollte die Methode nicht bei ausgeprägter Atrophie der Dermis und Subcutis angewendet werden.

## **Laser-Doppler-Messungen**

Bei der Laser-Doppler-Flowmetrie wird die Haut mit monochromatischem Laserlicht (Wellenlänge 810 nm) bestrahlt. Durch die sich bewegenden Erythrozyten in den Gefäßen des Gewebes kommt es zum Doppler-Effekt (Weibel et al. 2007). Größere prospektive Studien bei sklerotischen Hauterkrankungen stehen noch aus. Eine etwas abgewandelte Methode stellt die Laser Doppler Bildgebung (LDI) dar, die mit Hilfe eines Lasers (690 nm Wellenlänge) in einer horizontalen Linie über die Hautoberfläche fährt. Das sich bewegende Blut verursacht Abweichungen des Laserlichtes, was wiederum umgerechnet ein farbcodiertes Bild ergibt. Im Rahmen einer Studie konnte gezeigt werden, dass 11 von 15 Patienten, die mittels LDI als aktiv beurteilt wurden, klinisch im Verlauf einen Progress zeigten, während 16 von 17 Patienten mit inaktivem LDI keinen Progress im Verlauf zeigten (Shaw et al. 2013). Eine weitere Pilotstudie untersuchte die Aussagekraft einer Laser-Doppler-Messung unter Verwendung dualer Wellenlängen (rote und grüne). Diese Methode ermöglichte es, in unterschiedlichen Tiefen der Dermis sowohl die Durchblutung größerer, thermoregulierter Gefäßen (rote Wellenlänge) als auch die Durchblutung kleinerer, nutritiver/versorgender Kapillaren (grüne Wellenlänge) zu messen (Moore et al.

2009). Für alle Laser-basierten Untersuchungstechniken stehen größere prospektive Studien noch aus.

Bei der linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie sollte eine neurologische Untersuchung und zum Ausschluss einer ZNS-Beteiligung eine MRT des Schädels erfolgen.

Als mögliche Techniken zur Verlaufsbeurteilung der ZS können neben der 20-MHz-Sonographie der Computerized Skin Score, Cutometer, Durometer, Thermographie und Laser-Doppler-Messungen erwogen werden.

Unter den für die ZS beschriebenen klinischen Scores kann der validierte LoSCAT erwogen werden.

## Differentialdiagnose – Abgrenzung zu anderen fibrotischen Erkrankungen

Die Differentialdiagnosen der ZS sind vielseitig, da insbesondere in den verschiedenen Phasen der Erkrankung bzw. aufgrund der verschiedenen klinischen Ausprägungen unterschiedliche Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen sind (Chung et al. 2006). In der frühen inflammatorischen Phase der limitierten Form vom Plaquetyp (Morphea), die mit einer fleckförmigen, sich langsam ausdehnenden, mäßigen entzündlichen Rötung beginnt, sind z.B. das frühe Stadium eines extragenitalen Lichen sclerosus, ein Erythema chronicum migrans, eine kutane Mastrozytose, ein Granuloma anulare, eine Bestrahlungsdermatitis, eine Mycosis fungoides sowie auch Arzneimittelreaktionen differentialdiagnostisch zu erwägen. Bei Pigmentierung der Morphea umfassen die Differentialdiagnosen z.B. auch eine postinflammatorische Hyperpigmentierung, einen Lichen planus actinicus sowie Café-au-lait-Flecken.

Nach längerem Bestand der Morphea kann sich unter Verlust von Haaren und Talgdrüsen eine Atrophie ausbilden, so dass neben einer Acrodermatitis chronica atrophicans auch eine Lipodystrophie, ein Lichen sclerosus und eine Narbe als Differentialdiagnosen aufzuführen sind. Weiterhin sollten in der späten sklerotischen Phase der Morphea am Unterschenkel auch eine Necrobiosis lipoidica und ein prätibiales Myxödem in Betracht gezogen werden.

Die Differentialdiagnosen bei der generalisierten ZS umfassen z.B. folgende Krankheitsbilder: systemische Sklerodermie, Pseudosklerodermien, Scleroderma adultorum Buschke, Skleromyxödem, sklerodermieforme Graft-versus-host disease, Mischkollagenose und nephrogene systemische Fibrose.

Differentialdiagnosen der linearen ZS vom Typ en coup de sabre oder der progressiven fazialen Hemiatrophie sind u.a. Pannikulitiden, eine progressive partielle Lipodystrophie, eine fokale dermale Hypoplasie, eine Steroidatrophie, und ein Lupus erythematoses profundus. Eine Übersicht über alle relevanten Differentialdiagnosen ist in **Abbildung 3** dargestellt.

### Abbildung 3. Differentialdiagnose der zirkumskripten Sklerodermie

#### **Frühe entzündliche Phase der limitierten ZS (Morphea)**

Lichen sclerosus  
Erythema chronicum migrans  
Kutane Mastozytose  
Granuloma anulare  
Bestrahlungsdermatitis  
Mycosis fungoides  
Arzneimittelreaktionen

#### **Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Hyperpigmentierung**

Postinflammatorische Hyperpigmentierung  
Lichen planus actinicus  
Café-au-lait-Flecken  
Erythema dyschromicum perstans

#### **Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Atrophie**

Acrodermatitis chronica atrophicans  
Lipodystrophie  
Lichen sclerosus  
Narbe

#### **Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Sklerose**

Necrobiosis lipoidica  
Prätibiales Myxödem

#### **Generalisierte ZS**

Systemische Sklerodermie  
Pseudosklerodermien  
Scleroderma adultorum Buschke  
Skleromyxödem  
Sklerodermi(e)forme Graft-versus-host disease  
Mischkollagenose  
Nephrogene systemische Fibrose

#### **Lineare ZS vom Typ en coup de sabre**

Pannikulitiden  
Progressive partielle Lipodystrophie  
Fokale dermale Hypoplasie  
Steroidatrophie  
Lupus erythematodes profundus

## Besonderheiten im Kindesalter

Während die limitierte Form der ZS hauptsächlich im Erwachsenenalter auftritt, überwiegen lineare Formen im Kindesalter. Als Entstehungsursachen werden Traumata, Infektionen, genetische Faktoren und embryonale Entwicklungsstörungen vermutet. Jüngste Untersuchungen an 65 Kindern zeigten, dass die lineare ZS scheinbar bevorzugt entlang der Blaschko-Linien auftritt und somit eine Mosaikkonstellation von embryonalen Zellverbänden vorliegen könnte (Weibel and Harper 2008). In der bisher größten Untersuchung an insgesamt 750 Kindern konnte gezeigt werden, dass die lineare Form an den Extremitäten mit 65 % am häufigsten vorkommt, gefolgt von der limitierten Form (Plaque-Typ) mit 26 %, der generalisierten Form mit 7 % und der tiefen Form mit 2 %. 23 % der Patienten hatten eine ZS im Bereich des Kopfes (lineare ZS vom Typ „en coup de sabre“ und die progressive faziale Hemiatrophie). In 12 % der Fälle bestand eine positive Familienanamnese bezüglich rheumatischer und autoimmunologischer Erkrankungen (Zulian et al. 2006). Sehr ähnliche Resultate zeigten sich in einer Auswertung von insgesamt 552 Kindern mit zirkumskripter und systemischer Sklerodermie (Blaszczyk M et al. 1996). Damit ist die lineare Form der ZS klar die häufigste Form im Kindesalter. Die Koexistenz verschiedener Subtypen ist im Kindesalter nicht selten (siehe Abschnitt Epidemiologie und Klassifikation).

Generell ist die juvenile lineare ZS an den Extremitäten durch einen schwereren Verlauf als bei Erwachsenen gekennzeichnet und kann zu beträchtlicher Haut- und Muskelatrophie, Kontrakturen, Extremitätenverkürzungen und Umfangsminderungen führen. Daraus resultieren oftmals erhebliche funktionelle, kosmetische und auch psychische Einschränkungen bei den betroffenen Patienten. Bei 30-50 % der Patienten finden sich osteoartikuläre Komplikationen wie Arthralgien und Arthritiden der betroffenen Extremität (Marzano et al. 2003; Uziel et al. 1994; Zulian et al. 2005). Die lineare ZS vom Typ „en coup de sabre“ und die progressive faziale Hemiatrophie treten fast ausschließlich im frühen Kindesalter auf. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Krankheitsspektrum mit teilweise überlappenden Verläufen. Im Gegensatz zu den anderen Subtypen der ZS ist der Verlauf langsam schleichend und die aktive Phase der Erkrankung ist in der Regel deutlich länger (siehe Abschnitt Epidemiologie und Klassifikation). Neurologische Symptome sind häufig und können in Form von epileptischen Anfällen, neuropsychiatrischen Symptomen, Kopfschmerzen,

Verhaltensstörungen und Lernschwächen auftreten (Tollefson and Witman 2007; Holland et al. 2006; Stone 2003). In Hirnbiopsien wurden ipsilaterale Glioseareale und perivaskuläre Entzündungsinfiltrate gefunden (Ruiz-Sandoval et al. 2005). Je nach Ausmaß und Schwere kann sich der Befall auch auf die Wange, Nase und Oberlippen erstrecken und auch andere Gesichtsbereiche wie die Kinnregion befallen. Ophthalmologische Veränderungen sind vielfältig und können mit einer Uveitis, einer Augenmuskeldysfunktion, einem Verlust der Augenbrauen oder Veränderungen der Augenlider einhergehen (Zannin et al. 2007).

Die „Disabling pansclerotic morphea“, eine sehr seltene Sonderform der generalisierten ZS, manifestiert sich meist vor dem 14. Lebensjahr und zeichnet sich durch einen rapiden Krankheitsverlauf mit obligatem Befall extrakutaner Strukturen (subkutanes Fettgewebe, Muskeln und Knochen) aus. Oft kommt es zu schwerer Wachstumsretardierung und Kachexie.

Die limitierte Form (meist Plaque-Typ), die tiefe Form (Deep Morphea) und die eosinophile Faszitis verlaufen ähnlich wie bei Erwachsenen und können ebenso mit anderen Formen der ZS assoziiert sein.

### **Besonderheiten in Serologie und Diagnostik der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter**

Wie bereits im Abschnitt „Laborparameter“ beschrieben sind bei der ZS im Kindesalter oftmals serologische Veränderungen nachweisbar. Bei der generalisierten Form kann im aktiven Stadium eine Eosinophilie, wie es für die aktive eosinophile Faszitis typisch ist, vorliegen. Die häufigsten Auffälligkeiten im Labor zeigen sich bei den linearen Formen. In der aktiven Phase der Erkrankung können ein erhöhter Rheumafaktor, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, und eine Hypergammaglobulinämie (erhöhtes IgA und IgM bei aktiver Erkrankung und erhöhtes IgG bei schwerer Erkrankung mit Kontrakturen) vorliegen. Antinukleäre Antikörper zeigen bei den linearen Formen oftmals ein homogenes Muster. Erhöhte anti-Histon- und ssDNA-Antikörper können bei ausgedehnten linearen Formen mit Gelenkbefall nachweisbar sein (Arkachaisri et al. 2008). Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene sind in der Regel nicht nachweisbar.

Da bei der linearen ZS der Extremitäten häufig eine Gelenkbeteiligung vorliegt, sollte bei entsprechender Anamnese eine weiterführende radiologische Diagnostik (Sonographie, Röntgen, Kernspintomographie, ggf. Knochenszintigraphie) erfolgen.

Bei neurologischer/ophthalmologischer Symptomatik im Rahmen der ZS vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie sollte ein MRT erfolgen (siehe Abschnitt „apparative Diagnostik“).

In einer multinationalen Studie wurde über Organbefall (Lunge: 2.6 %, Herz: 1 %, Niere: 1 %) bei 750 Patienten mit juveniler ZS berichtet (Zulian et al., 2006). Die Autoren dieser Leitlinie haben bisher in keinem Fall oben beschriebene Organbeteiligungen beobachtet, so dass eine routinemäßige apparative Durchuntersuchung (wie bei der systemischen Sklerodermie) bei der juvenilen ZS nach Meinung der Autoren nicht notwendig ist.

### **Besonderheiten in der Therapie der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter**

Nach Meinung der Autoren sollte bei aktiven linearen Formen im Kindesalter eine potente Systemtherapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingeleitet werden um mögliche Spätschäden (Kontrakturen, Extremitätenfehlstellungen usw.) zu vermeiden. Wie auch im Erwachsenenalter sollte dem Subtyp und Befallsmuster entsprechend behandelt werden (**Abbildung 4**). Dabei ist es wichtig, dass begleitend eine Physiotherapie (Krankengymnastik, manuelle Lymphdrainage, siehe Abschnitt „Therapie“) erfolgt. Orthopädische Interventionen (z.B. operative Korrekturen wie Achillessehnenverlängerung oder die Epiphysiodese am gesunden Bein zum Angleichen einer Beinlängendifferenz) sollten nur im länger bestehenden inaktiven Stadium der Erkrankung vorgenommen werden (Uziel et al. 1994). Gleiches gilt für kosmetisch-ästhetische Eingriffe bei der linearen ZS vom Subtyp „en coup de sabre“ und bei der progressiven fazialen Hemiatrophie.

## Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

Eine kausale Therapie der ZS besteht (bisher) nicht, es existieren jedoch effektive Behandlungsansätze insbesondere in der aktiven Phase der Erkrankung. Da die einzelnen Subtypen der ZS unterschiedliche Gewebekompartimente betreffen, wurde von den Autoren ein Behandlungsalgorithmus in Abhängigkeit der vorbestehenden Ausdehnung, der Schwere der Erkrankung und des Subtyps erstellt (**Abbildung 4**). Dies ist wichtig, da bestimmte Formen des Plaque-Typs der ZS oftmals keine subjektiven Beschwerden verursachen und lediglich kosmetisch stören. Andererseits können jedoch ausgeprägte Formen der linearen ZS im Kindesalter zu schwerer und anhaltender physischer und psychischer Beeinträchtigung führen und sollten daher in der frühen Phase systemisch behandelt werden.

Im Folgenden werden die bisher veröffentlichten Therapieansätze der ZS beschrieben und bewertet. Daraus resultierend erfolgte die Erstellung des oben genannten Behandlungskonzeptes (**Abbildung 4**). In der Beurteilung der Wirksamkeit des gewählten therapeutischen Konzeptes sollte bedacht werden, dass die Reduktion der Sklerose in den meisten Fällen frühestens nach 8 bis 12 Wochen eintritt. Keines der nachfolgenden topischen und systemischen Medikamente ist für die ZS offiziell zugelassen.

### Topische Therapie

#### Topische / intraläsional-applizierte Glukokortikosteroide

Bisher existieren keine Studien zur Effektivität topischer Steroide bei der ZS. Insbesondere in der aktiven Phase oberflächlich lokalisierter Subtypen, z.B. der Morphea, sind topische Steroide nach Meinung der Autoren jedoch wirksam. In der Regel sollte über eine Zeitspanne von einem Monat mit hochpotenten bzw. über drei Monate mit mittelpotenten topischen Steroiden einmal täglich behandelt werden. Zur Verstärkung der Wirkung kann eine Applikation unter Okklusion erwogen werden. Eine längere Kortikosteroidtherapie sollte als Intervalltherapie erfolgen. Intraläsionale Steroidapplikationen werden meist nur bei dem seltenen linearen Subtyp „en coup de sabre“ im aktiven Randbereich durchgeführt. Am häufigsten wird Triamcinolonacetonid 10-40 mg pur oder mit Lidocain 1:2 - 1:4 verdünnt injiziert. Auf eine streng intraläsionale Applikation ist zu achten. Auch zu diesem oft

angewendeten Behandlungsansatz sind keine Studien in der internationalen Literatur vorhanden.

### **Topisches Calcipotriol**

Bisher existieren (neben kasuistischen Berichten) zwei Therapiestudien zum erfolgreichen Einsatz von topischem Calcipotriol 0.005 % bei der ZS, wobei in einer Studie Calcipotriol 0.005 % mit low-dose UVA1-Phototherapie kombiniert wurde (Cunningham et al. 1998; Kreuter et al. 2001). In beiden Studien wurde zweimal täglich behandelt, wobei in der Monotherapie-Studie Calcipotriol 0.005 % okklusiv appliziert wurde. Nach Meinung der Autoren ist Calcipotriol 0.005 % insbesondere bei oberflächlichen Formen der ZS vom Plaque-Typ geeignet, wobei mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten zweimal täglich möglichst unter Okklusion behandelt werden sollte.

### **Topische Calcineurin-Inhibitoren**

Zwei Pilotstudien und mehrere Fallberichte beschreiben den erfolgreichen Einsatz von Tacrolimus 0.1 % unter Okklusion bei der Morphea (Mancuso and Berdondini 2005; Stefanaki et al. 2008). Sowohl ein Rückgang des Erythems als auch eine Reduktion der Sklerose konnte bei allen Patienten nach drei Monaten Therapiedauer beobachtet werden. 2009 konnten diese positiven Ergebnisse durch eine randomisierte, doppelblinde Studie an 10 Patienten bestätigt werden (Kroft et al. 2009a). Aufgrund der somit bestehenden Hinweise für die Effektivität bei der ZS kann Tacrolimus 0.1 % nach Meinung der Autoren als Behandlungsalternative zu topischen Glukokortikosteroiden in der aktiven Phase der Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Studien zum Einsatz von topischem Pimecrolimus sind bis dato bei der ZS noch nicht durchgeführt bzw. publiziert worden.

### **Imiquimod**

Imiquimod, ein topischer „immune response modifier“, führt über eine Induktion von Interferon- $\gamma$  zur Hemmung von TGF- $\beta$  und entfaltet somit anti-fibrotische Effekte. Dies ist die Rationale zum Einsatz von Imiquimod bei der ZS, wobei bisher nur wenige Fallberichte, eine kleine Fallserie und eine 2011 veröffentlichte offene prospektive Studie existieren (Dytoc et al. 2005; Campione et al. 2009; Pope et al.

2011). In letzterer wurden 9 Kinder mit ZS vom Plaque-Typ (Morphea) eingeschlossen und über 9 Monate mit Imiquimod 5 % behandelt. Dabei zeigte sich eine signifikante Abnahme der Dermis-Dicke nach Therapie. Eigene Erfahrungen der Autoren sind weniger positiv, so dass der Einsatz von Imiquimod aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht zur Therapie der ZS empfohlen werden kann.

### **Intraläsionales Interferon-γ**

In einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von intraläsionalem Interferon-γ bei der ZS untersucht (Hunzelmann et al. 1997). Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Therapieeffekt im Vergleich zum Plazebo-Arm, so dass der Einsatz von intraläsionalem Interferon-γ nicht zur Behandlung der ZS empfohlen werden kann.

Die topische Therapie der ZS mit limitiertem Hautbefall sollte in der aktiven Phase mit mittel- bis hochpotenten Glukokortikosteroiden (hochpotente bis 4 Wochen, mittelpotente bis 12 Wochen) einmal täglich erfolgen. Zur Verstärkung der Wirkung kann eine Applikation unter Okklusion erwogen werden. Eine längere Kortikosteroidtherapie sollte als Intervalltherapie erfolgen.

Alternativ können topisches Calcipotriol oder topische Calcineurin-Inhibitoren eingesetzt werden.

### **Phototherapie**

Die Therapie mit ultravioletten (UV) Strahlen gehört zu den effektivsten Behandlungsmodalitäten sklerotischer Hauterkrankungen (Breuckmann et al. 2004; Sunderkotter et al. 2006; Kroft et al. 2008; Gambichler et al. 2013). Zugrunde liegend ist die Beobachtung, dass UVB in vitro die interstitielle Kollagenase (Matrix-Metalloproteinase-1) induzieren kann (Stein et al. 1989). Angeregt durch diese Erkenntnis wurde nachfolgend gesunde Haut mit langwelligem UVA-Licht bestrahlt und auch hier eine Induktion der interstitiellen Kollagenase nachgewiesen (Scharffetter et al. 1991). UV-Therapie hat sowohl anti-inflammatorische als auch anti-fibrotische Effekte. So kommt es unter UV zur Apoptose dermalen T-Zellen, Depletion von Langerhanszellen und Modulation zahlreicher pro-inflammatorischer Zytokine (Kroft et al. 2008). Die anti-fibrotische Wirkung ergibt sich, wie oben beschrieben, durch die Induktion verschiedener Matrix-Metalloproteinasen und einer

daraus resultierenden Inhibition der Kollagenproduktion (Scharffetter et al. 1991; Gruss et al. 1997; Wlaschek et al. 1997; Yin et al. 2003). Zudem kommt es zur Abnahme der bei der ZS vermehrt vorkommenden Kollagen-Quervernetzungen, was ebenfalls mit einer Reduktion der Hautsklerose einhergeht (Brinckmann et al. 2001). Die überwiegende Anzahl maßgeblicher Publikation zur Behandlung sklerotischer Hauterkrankungen der letzten 20 Jahre stammt aus dem Bereich der Phototherapie. Langwellige UV-Strahlung gelangt bis in die tiefen Anteile der Dermis. Sie stellt daher nach Meinung der Autoren die Therapie der ersten Wahl bei der limitierten Form der ZS dar. Im Gegensatz dazu ist UV-Strahlung bei Formen mit Beteiligung tieferliegender Strukturen (Fettgewebe, Faszien, Muskulatur, Knochen) nicht geeignet (**Abbildung 2**). Im Folgenden werden die für die einzelnen Therapiemodalitäten beschriebenen Studienergebnisse zusammengefasst und bewertet.

### **PUVA Phototherapie**

Bei der PUVA Therapie werden photosensibilisierende Psoralene entweder oral gegeben (systemische PUVA Therapie) oder topisch (Creme PUVA oder Bade PUVA) verabreicht. Die Behandlung mit 8-Methoxypsoralen ist in Deutschland am weitesten verbreitet. Bei der Bade PUVA Therapie wird ein 20-minütiges Bad bei 37° C in 8-Methoxypsoralen-haltigem Badewasser durchgeführt. Die anschließende UVA Bestrahlung erfolgt meistens mittels Breitband UVA. Die initiale UVA Dosis wird nach Bestimmung der individuellen minimalen phototoxischen Dosis (MPD) angepasst. Die Ablesung der MPD erfolgt nach 72 Stunden, da sich das PUVA Erythem maximal erst nach dieser Zeit manifestiert. Bei der systemischen PUVA Therapie wird mit einer UVA Dosis, die 50-70 % der MPD entspricht, begonnen. Bei der Bade PUVA und Creme PUVA beginnt man mit 30 % der ermittelten MPD.

Aufgrund der fehlenden gastrointestinalen Nebenwirkungen einer oralen Therapie mit 8-Methoxypsoralen wurde bei der ZS überwiegend Bade PUVA Phototherapie eingesetzt. Neben mehreren Fallberichten existieren aktuell zwei retrospektive Fallsammlungen (Kerscher et al. 1996; Pavlotsky et al. 2013). In die größere, 2013 veröffentlichte Studie wurden 28 Patienten (23 Frauen und 5 Männer) inkludiert und erhielten dreimal wöchentlich eine Bade PUVA Phototherapie. In 39 % der Fälle zeigte sich eine komplette Abheilung, in 50% eine klinische Besserung und in 10 % kein Ansprechen (Pavlotsky et al. 2013).

Ähnlich gute Erfolge wurden für die Creme PUVA Phototherapie bei 4 Patienten mit ZS berichtet (Grundmann-Kollmann et al. 2000). Kontrollierte Studien wurden bisher nicht durchgeführt. Nach Meinung der Autoren dieser Leitlinie sollte die Bade PUVA Phototherapie insbesondere in der frühen entzündlichen Phase der limitierten ZS eingesetzt werden. Dabei sollte ein Behandlungszyklus insgesamt etwa 30 Einzelbestrahlungen 2 – 3mal wöchentlich umfassen.

Zu der in Deutschland im klinischen Alltag oft bei der Psoriasis eingesetzten Balneophototherapie (Sole-Photo-Therapie) existieren bisher keine Daten zur ZS.

### **Breitband UVA Phototherapie**

Bisher wurden drei prospektive Studien zum Einsatz von Breitband UVA (320 – 400 nm) bei ZS veröffentlicht, wobei in der größten Studie insgesamt 63 Patienten bestrahlt wurden (El-Mofty et al. 2004). Die drei verwendeten Dosierungen 5, 10 und 20 J/cm<sup>2</sup> bei insgesamt 20 Einzelbestrahlungen (kumulative UVA Dosis: 100, 200, und 400 J/cm<sup>2</sup>) in dieser Studie führten zu ähnlichen Ergebnissen, womit die Therapie in niedriger Dosierung genauso erfolgreich zu sein scheint. Kontrollierte Studien zur Breitband UVA Phototherapie und Vergleiche mit anderen UV-Modalitäten existieren bisher nicht. Nach persönlicher Erfahrung der Autoren dieser Leitlinie ist Breitband UVA weniger effektiv als PUVA oder UVA1 und sollte demzufolge nur eingesetzt werden, wenn PUVA oder UVA1 Phototherapie nicht vorhanden sind.

### **UVA1 Phototherapie**

Die Entwicklung einer Bestrahlungslampe mit einer Emission von 340 – 400 nm war 1981 der Grundstein für die heutige UVA1 Phototherapie (Mutzhas et al. 1981). In der Regel werden Lampen mit einem Emissionspeak bei etwa 370 nm verwendet (Stege et al. 1997; Kerscher et al. 1998). Drei verschiedene Dosierungen werden unterschieden: low-dose UVA1 (10 – 20 J/cm<sup>2</sup>), medium-dose UVA1 (30 – 50 J/cm<sup>2</sup>), und high-dose UVA1 (130 J/cm<sup>2</sup>). Zur Therapie der ZS wurden alle drei Dosierungsregime verwendet. In der ersten prospektiven Studie zur UVA1 Phototherapie erwies sich high-dose UVA1 als hocheffektiv bei der ZS, keine wesentlichen Effekte zeigten sich im Gegensatz dazu unter low-dose UVA1 (Stege et al. 1997). In mehreren in den folgenden Jahren durchgeführten prospektiven Studien zeigten sich jedoch sowohl low-dose als auch medium-dose UVA1 als wirksam,

wobei in den Studien jedoch überwiegend medium-dose UVA1 verwendet wurde (Kerscher et al. 1998; Kreuter et al. 2001; Camacho et al. 2001; de Rie et al. 2003; Tuchinda et al. 2006; Sator et al. 2009; Andres et al. 2010; Su et al. 2011). In der bisher einzigen randomisierten kontrollierten Studie zur UVA1 Phototherapie bei der ZS erwies sich medium-dose UVA1 als wirksamer als low-dose UVA1 (Kreuter et al. 2006). Ob Patienten mit dunklerem Hauttyp schlechter auf die UVA1 Phototherapie ansprechen ist bis dato noch unklar (Wang et al. 2008; Jacobe et al. 2008). Bei bis zu 50 % aller mit UVA1 behandelten Patienten kommt es innerhalb von 3 Jahren zu einem Rezidiv (Vasquez et al. 2014). In diesen Fällen sollte ein erneuter UV-Zyklus in Erwägung gezogen werden. Nach Meinung der Autoren der Leitlinie sollte bevorzugt medium-dose UVA1 3 bis 5-mal wöchentlich für insgesamt 40 Sitzungen eingesetzt werden.

Als Phototherapie der ersten Wahl sollte bei limitierten Subtypen der ZS die medium-dose UVA1-Therapie erfolgen. Alternativ kann eine Bade- bzw. Creme-PUVA Therapie erwogen werden.

## **Systemische Therapie**

### **Systemische Glukokortikosteroide**

Die Effektivität systemischer Steroide in der akuten Phase der Erkrankung wurde in mehreren Studien sowohl als Mono- und Kombinationstherapie beschrieben. Dabei erfolgte ihr Einsatz nur in schwereren Fällen, d.h. bei progredienter generalisierter oder linearer ZS einschließlich des Subtyps „en coup de sabre“. Eine Studie zur oralen Steroid-Monotherapie bei überwiegend Erwachsenen zeigte über eine Behandlungsphase von durchschnittlich 18 Monaten (Dosierung: 0.5 – 1.0 mg/kg Kg täglich) bei fast allen Patienten eine deutliche Besserung der Hautveränderungen (Joly et al. 1994). In einem Drittel der Patienten traten Rezidive nach Beendigung der Steroid-Therapie auf. In der Regel spricht die Eosinophile Fasziitis sehr gut auf Steroide an, und in einem Großteil der Patienten mit diesem Subtyp ist eine alleinige Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden ausreichend (Michet et al. 1981). Weitere Studien zum Einsatz systemischer Steroide bei ZS erfolgten in Kombination mit Methotrexat (siehe folgender Abschnitt). Nach Meinung der Autoren sollten daher systemische Steroide aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils als alleinige

Therapie nur kurzzeitig in der frühen akuten Phase schwerer Formen der ZS eingesetzt werden.

### **Methotrexat**

Von allen Systemtherapeutika besteht mit Abstand die beste Datenlage für MTX. Derzeit existiert eine Plazebo-kontrollierte Multicenter-Studie (Zulian et al. 2011) sowie drei prospektive (Seyger et al. 1998; Kreuter et al. 2005; Uziel et al. 2000) und vier retrospektive Studien (Weibel et al. 2006; Fitch et al. 2006; Cox et al. 2008; Kroft et al. 2009b). In die randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie wurden 70 Kinder mit ZS (46 Patienten in die MTX-Gruppe und 24 in die Plazebo-Gruppe) inkludiert. Alle Patienten mit aktiver Erkrankung wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder MTX oral (15 mg/m<sup>2</sup>, Maximum 20 mg) oder Plazebo für 12 Monate. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Prednison per os (1 mg/Kg/Tag, Maximum 50 mg) für die ersten drei Monate. Als Outcome-Parameter wurde ein spezieller klinischer Score (computerized scoring system, SSR) und die Infrarot-Thermographie verwendet. Innerhalb der ersten 6 Monate kam es in beiden Therapiearmen zu einer Reduktion des klinischen Scores. In der MTX-Gruppe zeigte sich nach 12 Monaten ein signifikanter Abfall des SSR (1 auf 0.79) und der Hauttemperatur in der Infrarot-Thermographie (Reduktion um 44 %), nicht jedoch unter Plazebo. Auch die Rate an Rezidiven war nach MTX-Therapie (32.6 %) signifikant niedriger als nach Plazebo (70.8 %) (Zulian et al. 2011).

In den drei prospektiven Studien wurden insgesamt 34 Patienten (24 Erwachsene und 10 Kinder) mit einer Kombination aus hochdosiertem intravenösen Methylprednisolon und MTX (Erwachsene: 15 mg/Woche; Kinder: 0.3 mg/Kg/Woche) behandelt. Zur Verlaufsbeurteilung wurde ein nicht-validierter klinischer Score sowie Ultraschall der Haut durchgeführt. Bei allen Erwachsenen und bei 9 der 10 Kinder kam es zu einer deutlichen Besserung unter Therapie (Seyger et al. 1998; Kreuter et al. 2005; Uziel et al. 2000). In den 4 retrospektiven Studien wurden insgesamt 119 Patienten (52 Patienten mit MTX-Monotherapie und 67 Patienten mit MTX-Steroid-Kombinationstherapie: MTX-Dosis bei Erwachsenen: 15-25 mg/Woche; MTX-Dosis bei Kindern: 0.3-0.4 mg/Kg/Woche) behandelt. Systemische Steroide wurden initial begleitend intravenös, anschließend oral verabreicht. Bei 97 % der Fälle kam es unter Therapie zu einer Besserung (Weibel et al. 2006; Fitch et al. 2006; Cox et al. 2008; Kroft et al. 2009b).

In bis zu 28 % der MTX behandelten Fälle kam es in einer Studie nach Therapieende zu einem Rezidiv, beginnend nach durchschnittlich 1,7 Jahren (Mirsky et al. 2012).

#### Dosierungs-Schemata der MTX-Steroid-Kombinationstherapie:

In den oben beschriebenen Studien wurden größtenteils unterschiedliche Dosierungen für MTX und Glukokortikosteroide verwendet. Im Rahmen der CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) wurden 2012 erstmals drei unterschiedliche „Therapiepfade“ zur Behandlung der ZS in Kindesalter erstellt: 1. MTX-Monotherapie, 2. MTX-Steroidstoßtherapie mit Methylprednisolon intravenös, 3. MTX-Steroidstoßtherapie mit MTX und Prednison oral (Li et al. 2012). Diese unterschiedlichen Dosierungsschemata sind in den Behandlungsvorschlag dieser Leitlinie integriert (**Abbildung 4**).

#### **Mycophenolat-Mofetil**

Im Jahr 2009 wurde Mycophenolat-Mofetil (MMF) als Behandlungsalternative bei MTX- und Steroid-refraktären Fällen von ZS beschrieben (Martini et al. 2009). Zehn Kinder mit überwiegend linearer und generalisierter ZS wurden in eine retrospektive Studie eingeschlossen und der Behandlungserfolg wurde mittels Infrarot-Thermographie dokumentiert. Die Dosis des MMF lag zwischen 600 – 1200 mg/m<sup>2</sup>/Tag zweimal täglich, und bei 6 Fällen wurde überlappend mit MTX und MMF therapiert. Bei allen Patienten kam es zur klinischen Besserung (Rückgang der Randrötung, Reduktion der Sklerose) und die begleitende Steroiddosis konnte in 5 Fällen deutlich reduziert werden. Obwohl die derzeitige Datenlage zu MMF bei ZS noch schlecht ist, handelt es sich nach Meinung/persönlichen Erfahrung der Autoren und der CARRA derzeit um einen vielversprechenden Ansatz als Zweitlinientherapie.

#### **Calcitriol**

In einer der wenigen doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien zur ZS konnte gezeigt werden, dass eine 9-monatige Therapie mit oralem Calcitriol (0.75 µg/Tag für 6 Monate, anschließend 1.25 µg/Tag für 3 Monate) keine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Plazebo bewirkt (Hulshof et al. 2000). Nach Meinung der Autoren kann daher orales Calcitriol nicht zur Therapie der ZS empfohlen werden.

### **D-Penizillamin**

D-Penizillamin wurde über Jahrzehnte zur Therapie der systemischen Sklerodermie eingesetzt und gilt mittlerweile als obsolet. In kleineren Fallserien wurde über Therapieerfolge unter D-Penizillamin (2-5 mg/kg KG täglich) bei der ZS berichtet, kontrollierte Studien existieren jedoch nicht (Falanga and Medsger 1990). Es wurde jedoch auch über das Neuauftreten einer ZS unter D-Penizillamin berichtet. Zusammenfassend kann D-Penizillamin von den Autoren aufgrund der fraglichen Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils nicht zur Therapie der ZS empfohlen werden.

### **Penizillin**

Da sich eine ZS nach Borrelien-Infektionen manifestieren kann, wird seit Jahrzehnten Penicillin (i.v. 14 - 21 Tage) und z. T auch Ceftriaxon (i.v.) zu deren Therapie eingesetzt. Obwohl Penicillin anti-inflammatorisch wirkt, konnten bisher keine direkten anti-fibrotischen Effekte gezeigt werden. Nach Erfahrung der Autoren ist die Wirksamkeit von Penizillin trotz einer Reihe von positiven Fallberichten und breiter Anwendung bei der ZS bisher nicht belegt.

### **Verschiedenes**

In Fallberichten wurde über den erfolgreichen Einsatz von Ciclosporin A, Azathioprin, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Phenytoin, Colchizin, Retinoiden, extrakorporaler Photopherese, Plasmapherese, intravenösen Immunglobulinen, Abatacept, Infliximab, Rituximab, Imatinib und anderen Therapieansätzen berichtet (Chimenti et al. 2013; Diab et al. 2010; Moinzadeh et al. 2010; Stausbøl-Grøn et al. 2011). Dabei handelt es sich um Behandlungsverfahren, die nur nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall eingesetzt werden können.

Die systemische Therapie der ersten Wahl bei Subtypen der ZS mit schwerem Haut- und/oder muskuloskelettalem Befall sollte mit Methotrexat durchgeführt werden. Die Therapiedauer sollte mindestens 12 Monate betragen, nach Eintreten eines Therapieerfolges kann eine Dosisreduktion erwogen werden.

In der aktiven Phase der Erkrankung kann ergänzend eine Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden erwogen werden (siehe Abbildung 4).

Alternativ kann Mycophenolat-Mofetil bei MTX- und Steroid-refraktären Verläufen oder Unverträglichkeit erwogen werden.

### **Physiotherapie**

Studien zur Physiotherapie bei der ZS existieren nicht. Dennoch ist die Physiotherapie ein wichtiger Bestandteil in der multimodalen Behandlung der Erkrankung und wird im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Insbesondere die lineare, generalisierte, tiefe und gemischte Form ZS sollte physiotherapeutisch behandelt werden, wobei nur in der akuten entzündlichen Phase keine Physiotherapie erfolgen sollte. Bindegewebsmassage und manuelle Lymphdrainage können im sklerotischen Stadium begleitend zur Systemtherapie oder im Anschluss an eine Systemtherapie durchgeführt werden. Die Autoren empfehlen ein- bis zweimal wöchentliche Therapiezyklen für eine Zeitspanne von mindestens drei Monaten. Krankengymnastische Übungen und Muskelaufbau sind bei linearen Formen mit Befall der Extremitäten, die zu Kontrakturen und Bewegungseinschränkung geführt haben, notwendig.

Krankengymnastik und manuelle Therapie sollten bei allen Subtypen mit Bewegungseinschränkung ergänzend zur Lokal- bzw. Systemtherapie erfolgen. Bindegewebsmassage und manuelle Lymphdrainage sollten im sklerotischen Stadium begleitend oder im Anschluss an eine Therapie erfolgen.

### **Chirurgische Therapie**

Orthopädisch-chirurgische Interventionen (z.B. operative Korrektur zur Achillessehnenverlängerung) sind nur bei linearer ZS indiziert. Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass nur im inaktiven Stadium der Erkrankung, am besten mehrere Jahre nach Ende der Krankheitsaktivität, operativ therapiert wird, um das Risiko für Schübe niedrig zu halten. Bei Verdacht auf Aktivität der Erkrankung sollte perioperativ eine immunsuppressive Systemtherapie in Erwägung gezogen werden. Eine Epiphysiodese am gesunden Bein zum Angleichen einer Beinlängendifferenz muss in der Wachstumsphase des Kindes, z.B. im präpubertären Wachstumsspur, durch einen hierin erfahrenen Kinderorthopäden durchgeführt und gesteuert werden. Autologe Fetttransplantationen, plastisch-chirurgische Interventionen und Implantation von „defektausgleichenden“ Substanzen (z.B. Filler) können aus

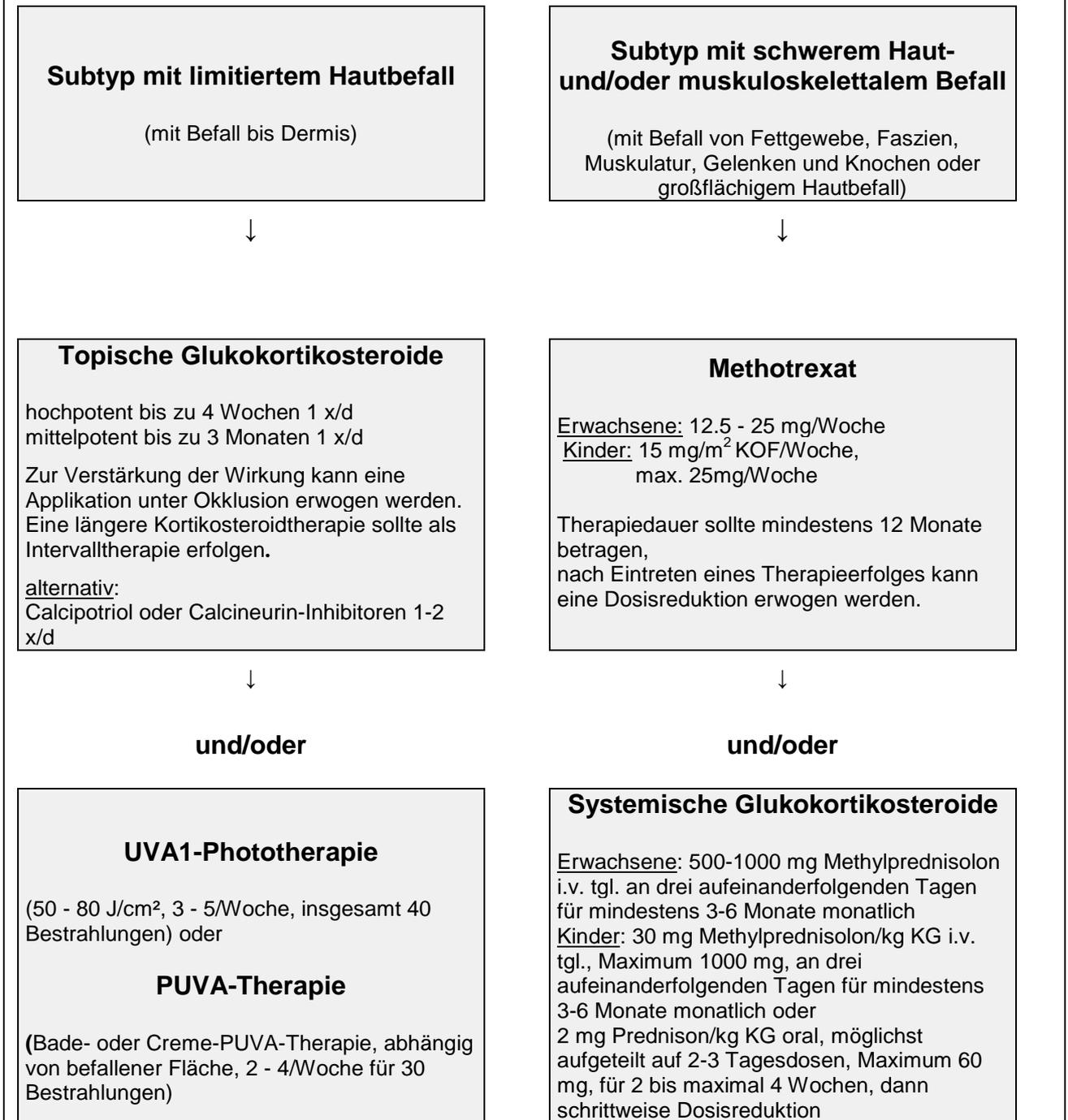
kosmetischen Gründen bei der linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ oder der progressiven fazialen Hemiatrophie eingesetzt werden (Palermo et al. 2010).

Funktionell notwendige chirurgische Interventionen bei der linearen Form der ZS sollten hauptsächlich in der inaktiven Phase erfolgen.

Plastisch-chirurgische Interventionen können bei der linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ oder der progressiven fazialen Hemiatrophie in der inaktiven Phase erwogen werden.

Zur Therapie der ZS sollte in Abhängigkeit des Subtyps und der Schwere der Erkrankung nach Stufenschema (Abbildung 4) vorgegangen werden.

**Abbildung 4. Therapiealgorithmus der zirkumskripten Sklerodermie in Abhängigkeit vom klinischen Subtyp und Befall**



## Literatur

Amaral TN, Marques Neto JF, Lapa AT, Peres FA, Guirau CR, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma en coup de sabre. *Autoimmune Dis.* 2012;719685.

Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:335-47.

Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125:889-94.

Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol.* 2010;162:445-7.

Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SS, et al. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology.* 2004;62:1585-9.

Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA, Jr. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol.* 2008;35:2439-44.

Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, O'Neil KM, et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol.* 2009;36:2819-29.

Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA Jr. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:373-81.

Bendeck SE, Jacobe HT. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. *Dermatol Ther.* 2007;20:86-92.

Birdi N, Shore A, Rush P, Laxer RM, Silverman ED, Krafchik B. Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation. *J Rheumatol.* 1992;19:968-73.

Blaszczyk M, Janniger CK, Jablonska S. Childhood scleroderma and its peculiarities. *Cutis.* 1996;58:141-144, 148-152.

Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol.* 2003;30:1997-2004.

Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol.* 2004;4:11.

Brinckmann J, Neess CM, Gaber Y, et al. Different pattern of collagen cross-links in two sclerotic skin diseases: lipodermatosclerosis and circumscribed scleroderma. *J Invest Dermatol.* 2001;117:269-73.

Camacho NR, Sanchez JE, Martin RF, et al. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:697-699.

Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:10-3.

Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani A, Giunta A, Esposito M, Perricone R. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol.* 2013;23:273-4.

Chiu YE, Vora S, Kwon EK, Maheshwari M. A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings. *Pediatric Dermatology* 2012;6 :738-48.

Christianson H, Dorsey C, O'Leary P, Kierland R. Localized scleroderma: a clinical study of two hundred thirty-five cases. *Arch Dermatol.* 1956;74:629-639.

Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol.* 2006;24:374-92.

Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:211-5.

Cox D, O' Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R. Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci.* 2008;177:343-6.

de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology.* 2003;207:298-301.

Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA. Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol.* 2010;146:601-4.

Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphoea. *Br J Dermatol.* 2005;153:815-20.

El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:148-56.

Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Hoekzema R, Bos JD. Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:381-7.

Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol.* 2007;157:1189-98.

Falanga V, Medsger TA Jr. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol.* 1990;126:609-12.

Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:231-42.

Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol.* 2006;33:609-14.

Gambichler T, Kreuter A, Hoffmann K, Bechara FG, Altmeyer P, Jansen T. Bilateral linear scleroderma "en coup de sabre" associated with facial atrophy and neurological complications. *BMC Dermatol.* 2001;1:9.

Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:438-54.

Haustein U, Mittag M. Morphea. in: *Histopathologie der Haut*, Springer, Berlin 2003: 457-9.

Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, Spieth K, Sachsenberg-Studer E, Kaufmann R, Podda M. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:675-8.

Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:213-218.

Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. 1997;350:1295-1296.

Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with localized morphea. *Br J Dermatol*. 1989;120:645-8.

Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S, Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1991;164:3-16.

Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006; 117:e132-136.

Horger M, Fierbeck G, Kuemmerle-Deschner J, et al. MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:32-9.

Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1017-23.

Hunzelmann N, Anders S, Fierbeck G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:433-5.

Jablonska S (1975a) Facial hemiatrophy and its relation to localized scleroderma. In: Jablonska S (ed) *Scleroderma and pseudoscleroderma*. PZWL, Warsaw, pp 537-548.

Jablonska S (1975b) Localised Scleroderma. In: Jablonska S (ed) *Scleroderma and pseudoscleroderma*. PZWL, Warsaw, pp 277-303.

Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol*. 2008;159:691-6.

Jimenez SA, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of scleroderma. *Collagen. Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:647-74.

Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol*. 1994;130:663-4.

Kelsey CE, Torok KS. The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:214-20.

Kencka D, Blaszczyk M, Jablonska S. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology*. 1995;190:203-6.

Kerscher M, Meurer M, Sander C, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol*. 1996;132:1280-1282.

Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:21-26.

Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:241-5.

Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 2005;141:847-52.

Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:440-7.

Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1157-62.

Kroft EB, Berkhof NJ, Van De Kerkhof PC, Gerritsen RM, De Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1017-30.

Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:181-7.

Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol.* 2009;160:1075-82.

Kuhn A, Meuth AM, Bein D, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010;163:83-92.

Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004;18:816-27.

Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2009;145:545-50.

Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology* 2007;46:1316-9.

Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1175-85.

Lutz V, Frances C, Bessis D, et al. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol* 2012;148:24-8.

Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol.* 2005;152:180-2.

Martini G, Murray KJ, Howell KJ, et al. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology* 2002;41:1178-82.

Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1410-3.

Marzano AV, Menni S, Parodi A, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol* 2003;13:171-176.

McKee P, Calonje J, Granter S. Localized scleroderma. in: *Pathology of the Skin: With Clinical Correlations*, 3rd ed., Mosby Ltd 2005; pp 815-21.

Michet CJ Jr, Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:27-34.

Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E. Relapse after systemic treatment in paediatric morphea. *Br J Dermatol.* 2012;166:443-5

Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N. Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:e102-4.

Moore TL, Vij S, Murray AK, Bhushan M, Griffiths CE, Herrick AL. Pilot study of dual-wavelength (532 and 633 nm) laser Doppler imaging and infrared thermography of morphea. *Br J Dermatol.* 2009;160:864-7.

Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:670-4.

Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol.* 1981;76:42-47.

Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, Forrest CR, Pope E. En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol.* 2010;37:2174-9.

Pavlotsky F, Sakka N, Lozinski A, Barzilai A. Bath psoralen-UVA photochemotherapy for localized scleroderma: experience from a single institute. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29:247-52.

Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:1068-1076.

Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted county 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997;24:73-80.

Poff S, Li SC, Kelsey C, Foeldvari I, Torok KS. A48: Durometer Measures Discriminate affected versus Normal Skin in Pediatric Localized Scleroderma. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66 Suppl 11:72-3.

Pope E, Doria AS, Theriault M, Mohanta A, Laxer RM. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology.* 2011;223:363-9.

Porta F, Kaloudi O, Garzitto A, et al. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Mod Rheumatol.* 2014;24:869-73.

Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Póto L, Battyáni Z, Ruzicka T. "Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:248-55.

Rosenberg AM, Uziel Y, Krafchik BR, et al. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma. *J Rheumatol.* 1995;22:2337-43.

Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Gutierrez-Aceves GA, et al. Linear scleroderma en coup de sabre: neurological symptoms, images and review. *Rev Neurol* 2005; 41:534-537.

Sato S, Ihn H, Soma Y, et al. Antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1137-41.

Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:786-91.

Scharffetter K, Wlaschek M, Hogg A, et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res.* 1991;283:506-511.

Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:220-5.

Shaw LJ, Shipley J, Newell EL, Harris N, Clinch JG, Lovell CR. Scanning laser Doppler imaging may predict disease progression of localized scleroderma in children and young adults. *Br J Dermatol*. 2013;169:152-5.

Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol*. 1988;27:286-290.

Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:227-33.

Staubøl-Grøn B, Olesen AB, Deleuran B, Deleuran MS. Abatacept is a promising treatment for patients with disseminated morphea profunda: presentation of two cases. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:686-8.

Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol*. 2008;35:712-8.

Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:938-944.

Stein B, Rahmsdorf HJ, Steffen A, Litfin M, Herrlich P. UV-induced DNA damage is an intermediate step in UV-induced expression of human immunodeficiency virus type 1, collagenase, c-fos, and metallothionein. *Mol Cell Biol*. 1989;9:5169-5181.

Stone J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the Internet. *Neurology*. 2003; 61:674-676.

Su O, Onsun N, Onay HK, et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *Int J Dermatol*. 2011;50:1006-13.

Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S. Phototherapy: a promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma? *Rheumatology*. 2006;45 Suppl 3, iii52-iii54.

Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, McCalmont TH, Gilliam AE. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:364-73.

Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:257-63.

Trainito S, Favero L, Martini G, Pedersen TK, Favero V, Herlin T, Zulian F. Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:572-6.

Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol* 1990;29:486-9.

Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR; et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:247-253.

Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus: clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:271-9.

Uziel Y, Krafchik BR, Silverman ED, Thorner PS, Laxer RM. Localized scleroderma in childhood: a report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23:328-340.

Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*. 2000;136:91-5.

Vasquez R, Jabbar A, Khan F, Bueth D, Ahn C, Jacobe H. Recurrence of morphea after successful ultraviolet A1 phototherapy: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:481-8.

Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18:210-25.

Wang F, Garza LA, Cho S; et al. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol.* 2008;144:851-858.

Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155:1013-20.

Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3489-95.

Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol.* 2008;159:175-181.

Wienecke R, Schlüpen EM, Zöchling N, Neubert U, Meurer M, Volkenandt M. No evidence for *Borrelia burgdorferi*-specific DNA in lesions of localized scleroderma. *J Invest Dermatol.* 1995;104:23-6.

Wlaschek M, Wenk J, Brenneisen P, et al. Singlet oxygen is an early intermediate in cytokine-dependent ultraviolet-A induction of interstitial collagenase in human dermal fibroblasts in vitro. *FEBS Lett.* 1997;413:239-242.

Wu EY, Li SC, Torok KS, Virkud Y, Fuhlbrigge R, Rabinovich CE; CARRA Registry Investigators. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66 Suppl 3:S43-4. doi: 10.1002/art.38444.

Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, Krutmann J, Morita A. The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340-400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2003;30:173-180.

Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91:1311-1314.

Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2873-81.

Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology.* 2006;45:614-20.

Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:856-60.

Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1998-2006.

## Anhang: Erklärung über Interessenkonflikte

Name	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln / Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Elisabeth Aberer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Medizinische Universität Graz
Gerd Horneff	Abbvie, Novartis, Roche und Pfizer	Novartis	Abbvie, Pfizer und Roche	nein	nein	nein	Mitglied der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie	nein	Asklepios Klinik Sankt Augustin
Nicolas Hunzelmann	nein	Actelion, Novartis und Roche	nein	nein	nein	nein	Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	nein	Universität zu Köln
Alexander Kreuter	Sanofi Pasteur MSD (bzgl. Gardasil)	MEDA Pharma (bzgl. Aldara)	nein	nein	nein	nein	Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	nein	Seit 01/2013: HELIOS St. Elisabeth Hospital Oberhausen 07/1999 bis 12/2012: Ruhr Universität Bochum
Thomas Krieg	DUO Advisory Board, Actelion	Vorträge bei Kongressen und Symposien	Investigator initiated Study (PREDICT) sponsored by Actelion	nein	nein	nein	Mitglied im European Dermatology Forum	nein	Universität zu Köln
Annegret Kuhn	Actelion, Biogen Idec,	Abbott, Basilea, Biogen Idec,	Basilea, Biogen Idec,	nein	Novartis und Roche	nein	Mitglied der Deutschen Dermatologischen	nein	Deutsches Krebsforschungszentrum

	GlaxoSmithKline, Novartis und Spirig	GlaxoSmithKline, La Roche Posay und Novartis	GlaxoSmithKline, Lilly, Merck Serono und Novartis				Gesellschaft und der European Academy of Dermatology and Venereology		trum; Universitätsklinikum Bonn; Universitätsklinikum Münster
Pia Moinzadeh	nein	Actelion, Novartis und Roche	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Universität zu Köln
Emma Margarete Reil	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Rentnerin
Karin Scharffetter-Kochanek	nein	Actelion, Novartis und Roche	nein	nein	nein	nein	Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	nein	Universitätsklinikum Ulm
Jörg Wenzel	nein	Medac GmbH	GlaxoSmithKline	nein	nein	nein	Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	nein	Universitätsklinikum Bonn
Margitta Worm	Actelion und Novartis	Actelion und Novartis	nein	nein	nein	nein	Mitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	nein	Charité – Universitätsmedizin Berlin

<b>Erstellungsdatum:</b>	11/2008
<b>Überarbeitung von:</b>	07/2014
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	06/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**